



Expand Detail ++

New flexible wound coating useful for healing open wounds comprises fibrin fleece made of dialyzed components

Assignee: AVENTIS BEHRING GMBH Standard company (AVET...)

CENTEON PHARMA GMBH Non-standard company

Inventor: RAPP M;

Accession / Update: 2000-367565 / 200172

IPC Code: A61F 13/00 ; A61F 15/00 ; A61L 15/32 ; A61L 15/42 ; A61L 15/44 ;
A61L 15/62 ; A61L 26/00 ; A61K 9/70 ; D04H 1/70 ;

Derwent Classes: A96; B04; D22; P32; P34; B07;

Manual Codes: A09-A07(Biodegradability), A11-C04B2(Coating with other materials),
A12-V03A(Dressings; bandages; tampons; diapers), B04-C02A
(Cellulose and derivatives), B04-D01(Sugars (mono- or
disaccharides)), B04-H19(Clotting factors), B04-N02(Animal
protein/polypeptide (No sequence)), B14-F08(Coagulant), B14-N17B
(Wound other (physical trauma)), D09-C04B(Adhesive plasters,
bandages; wound dressings)

Derwent Abstract (EP0998949A) Novelty - A flexible wound coating (I) made of fibrin,

is new and contains a fibrin fleece which is prepared from
extensively dialyzed components or of completely free fibrinogen.

DERWENT RECORD

Detailed Description - An INDEPENDENT CLAIM is also included
for preparation of (I).

ACTIVITY - Vulnery; coagulant.

MECHANISM OF ACTION - None given.

Use - (I) is used as a carrier material for wound healing active
substances (claimed). (I) is useful for the hemostasis of inner and
outer wounds (claimed).

Advantage - (I) is more flexible than prior art methods and materials
and therefore much more effective at covering and closing open
wounds, whilst avoiding effects such as post-operative pain or organ
ruptures associated with prior art methods such as
electrocoagulation of blood vessels.

Abstract info: EP0998949A: Dwg.0/0 , US1025154: , US6310267:

Family:	Patent	Pub. Date	DW Update	Pages	Language	IPC Code
	EP0998949A2 *	May 10, 2000	200032	6	German	A61L 26/00
	Des. States: (RYAL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI)					
	Local apps.: EP1999000121382 ApplDate:1999-10-27 (99EP-0121382)					
	US6310267 =	Oct. 30, 2001	200172	4	English	A61F 13/00
	Local apps.: US1999000434104 ApplDate:1999-11-05 (99US-0434104)					
	US1025154 =	Sept. 27, 2001	200159		English	A61F 15/00
	Local apps.: 01192000S-08463 ApplDate:2001-05-02 (2001US-0846320)					
	Cont of US1999000434104 ApplDate:1999-11-05 (99US-0434104)					
	DE19851334C2 =	Sept. 28, 2000	200048		German	A61L 15/42
	Local apps.: DE1998001051334 ApplDate:1998-11-06 (98DE-1051334)					

KR0035258A = June 26, 2000 200111 English A61L 15/32
 Local appls.: KR1999000048801 ApplDate:1999-11-05 (99KR-0048801)
 JP0140088A = May 23, 2000 200033 5 English A61L 15/44
 Local appls.: JP1999000314983 ApplDate:1999-11-05 (99JP-0314983)
 AU9958327A = May 11, 2000 200032 English A61L 15/32
 Local appls.: AU1999000058327 ApplDate:1999-11-05 (99AU-0058327)
 DE19851334A1 = May 11, 2000 200032 German A61L 15/42
 Local appls.: DE1998001051334 ApplDate:1998-11-06 (98DE-1051334)
 CA2288539A1 = May 06, 2000 200039 English A61L 15/62
 Local appls.: CA1999002288539 ApplDate:1999-11-03 (99CA-2288539)

Priority Number:

Application Number	Application Date	Original Title
DE1998001051334	Nov. 06, 1998	

Chemical Indexing
Codes:

[Show chemical indexing codes](#)

Extended Polymer
Index:

[Show extended polymer index](#)

Specific Compound
Numbers:

[Show specific compounds](#)

Registry Numbers:

07[M1]:1852U

Unlinked Registry
Numbers:

1852U

Related Accessions:

Accession Number	Type	Derwent Update	Derwent Title
C2000-111116	C		
N2000-275103	N		
2 items found			

Title Terms:

NEW FLEXIBLE WOUND COATING USEFUL HEAL OPEN WOUND COMPRISE FIBRIN FLEECE MADE COMPONENT



[Pricing](#)



[Current charges](#)

Data copyright Derwent 2002

**Derwent
Searches**



[Patent / Accession
Numbers](#)



[Boolean Text](#)



[Advanced Text](#)



[Demo area...](#)

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 0 998 949 A2**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
10.05.2000 Patentblatt 2000/19

(51) Int Cl.⁷: **A61L 26/00, A61L 15/32**

(21) Anmeldenummer: **99121382.8**

(22) Anmeldetag: **27.10.1999**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(71) Anmelder: **Centeon Pharma GmbH**
35002 Marburg (DE)

(72) Erfinder: **Rapp, Mima, Dr.**
35037 Marburg (DE)

(30) Priorität: **06.11.1998 DE 19851334**

(54) **Flexible Wundauflage auf Fibrinbasis und Verfahren zu ihrer Herstellung**

(57) Es wird eine biologisch abbaubare, flexible Wundauflage auf Fibrinbasis und ein Verfahren zur ihrer Herstellung beschrieben, bei dem man eine Fibrinogenlösung einer einstufigen oder mehrstufigen Dialyse un-

terwirft, dann durch Einwirkung einer wässrigen Thrombinlösung auf die Fibrinogenlösung ein flexibles Fibrinnetz bildet und dieses anschließend einer Gefriertrocknung unterwirft.

EP 0 998 949 A2

B s chr ibung

[0001] Gegenstand der Erfindung ist ein flexibles, biologisch abbaubares Fibrinvlies für die Wundheilung und seine Herstellung. Derartig Vliesmaterialien können zur Hämostase auf inneren und äusseren Wunden sowie als Trägermaterialien für biologische Faktoren eingesetzt werden.

[0002] Es ist bekannt, daß chirurgische Eingriffe auf innere Organe von Problemen des Wundverschlusses begleitet sind, bedingt durch die starke Durchblutung und Weichheit des Gewebes. Eine häufig angewendete Methode zum Verschluss innerer Wunden ist die Elektrokoagulation der Blutgefässe, die in den meisten Fällen zu für den Patienten schmerzhaften postoperativen Adhäsionen führt. Ausserdem ist sie zum Verschliessen von posttraumatischen Organrupturen nur begrenzt geeignet. Eine gute Alternative stellt der Fibrinkleber dar, mit dem die Wunde durch vorangehende Reaktion von mehreren körpereigenen, humanen Gerinnungsfaktoren verschlossen wird. Das auf der Wunde dabei entstehende Gerinnsel zeichnet sich durch eine hohe Verträglichkeit und rasche Blutstillung aus. Weniger vorteilhaft ist die der Anwendung des Fibrinklebers vorangehende längere Vorbereitungszeit sowie die etwas umständliche Anwendung, vor allem in der minimal-invasiven Chirurgie, wo ein spezieller Applikator zum Endoskop benötigt wird. Es hat deshalb auch schon Versuche gegeben, eine biologisch abbaubare Wundauflage auf Fibrinbasis zu entwickeln, die gebrauchsfertig zur Verfügung gestellt wird und ohne besondere Vorbereitungen auf die Wunde appliziert werden kann. Ein derartiges Vliesmaterial ist aus der europäischen Patentanmeldung 0 068 149 bekannt, die auf ein fibrinogenhaltiges Trockenpräparat gerichtet ist, das eine durch Gefriertrocknung erzielte Schaum- oder Vliesstruktur aufweist und neben Thrombin in zumindest katalytisch wirksamen Mengen im wesentlichen aus etwa 10 bis 95 Gewichtsprozent Fibrin und etwa 5 bis 90 Gewichtsprozent Fibrinogen besteht. Bei der Herstellung einer vliesartigen Wundauflage wird dabei zunächst in einer Fibrinogen und Thrombin enthaltenden wässrigen Lösung Fibrin erzeugt und das entstehende Reaktionsgemisch tiefgefroren und lyophilisiert. Dieses Material ist vor allem als Wundversorgungsmaterial, als Füllmaterial für Knochenhöhlräume und/oder als Trägermaterial für weitere Wirkstoffe vorgesehen. Ein gravierender Nachteil dieser Wundauflage besteht allerdings darin, dass es sich hierbei um ein starres und brüchiges Vlies handelt, das auch nach Kontakt mit Wasser oder Blut seine Starrheit bewahrt. Dadurch sind die Anwendungsmöglichkeiten eines derartigen Fibrinvlieses äusserst beschränkt. Ausserdem ist aus der DE-PS 32 14 337 bereits ein resorbierbares, mehrschichtiges Flächenmaterial bekannt, das wenigstens eine thrombinfreie und wenigstens eine fibrinogenfreie Teilschicht enthält, die jeweils eine Glykoprotein-Matrix aufweisen. Durch die räumliche Trennung von Thrombin und Fibrinogen wird dabei die Bildung eines Fibrinvlieses verhindert.

[0003] - Es hat deshalb auch nicht an Versuchen gefehlt, aus anderen biologischen Materialien geeignetere Wundauflagen zu entwickeln. Im Handel befinden sich Vliese, die aus einem biologischen Material wie Kollagen bestehen, welches hauptsächlich aus tierischem Bindegewebe vom Rind, vom Pferd oder vom Schwein gewonnen wird. So ist beispielsweise in der EP-A 0 485 210 eine fibrinhaltige Kollagenmembran vorgeschlagen worden.

[0004] Derartige Materialien bedürfen jedoch einer Virusinaktivierung und besonderer Vorsichtsmassnahmen, um eine potentielle Übertragung der BSE-Erreger zu vermeiden. Ausserdem wurde in der Literatur über Fälle von Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Rinderkollagen berichtet. Deshalb ist auch schon daran gedacht worden, Kollagenvliese aus humanem Material, zum Beispiel aus Kollagen, das aus der Plazenta gewonnen wird, zur Verfügung zu stellen. Das könnte zwar eine bessere Bioverträglichkeit beinhalten, ist jedoch ebenfalls mit dem Problem der Virussicherheit belastet. Es ist deshalb auch schon der Gedanke vorgetragen worden, rekombinantes oder transgenes Human-Kollagen zur Herstellung von Wundauflagen einzusetzen, jedoch ist derartiges Kollagen beim heutigen Stand der Entwicklung schon aus Kostengründen noch nicht konkurrenzfähig. Schliesslich ist auch aus der US-PS 2 492 458 ein Fibrinschaum bekannt, der zur Blutstillung permanent in einer Wunde eingelegt werden kann.

[0005] Schliesslich ist auch schon daran gedacht worden, synthetisch hergestellte, biologisch abbaubare Materialien wie Polyhydroxycarbonsäuren oder Polyaminosäuren zur Herstellung von abbaubaren Wundauflagen einzusetzen. Diese Materialien bieten zwar eine preiswertere Alternative zum rekombinanten Kollagen, jedoch ist ihre Anwendung beschränkt, da sie sich für die Hämostase bei stark blutenden und weichen Geweben wenig eignen. Zudem sind sie schlechter verträglich, da bei ihrer Anwendung durch Abbauvorgänge Produkte entstehen, die Entzündungsreaktionen im Körper hervorrufen können.

[0006] Es stelle sich deshalb die Aufgabe, eine biologisch abbaubare Wundauflage zu entwickeln, die die bekannten Nachteile der bisher üblichen Wundauflagen vermeidet. Gelöst wird diese Aufgabe erfindungsgemäss durch eine biologisch abbaubare Wundauflage auf Fibrinbasis, die durch besondere, bei ihrer Herstellung angewendete Verfahrensschritte eine hohe Flexibilität aufweist und sich deshalb hervorragend als Vlies zur Abdeckung und zum Verschluss von blutenden Wunden eignet.

[0007] Es wurde nun gefunden, dass diesen Anforderungen eine biologisch abbaubare, flexible Wundauflage auf Fibrinbasis entspricht, bei der die Wundauflage ein Fibrinvlies ist oder ein Fibrinvlies enthält, das von dialysierbaren Bestandteilen weitgehend oder vollständig befreit ist. Dabei ist das Fibrinvlies vorzugsweise mit einem biologisch abbaubaren Trägermaterial fest verbunden. Besonders geeignet ist ein Fibrinvlies, das 10-80 Gewichtsprozent Glycerin pro Fibrinmenge enthält.

[0008] Eine derartig Wundauflage auf Fibrinbasis kann erfindungsgemäß durch ein Verfahren hergestellt werden kann, bei dem eine Fibrinogenlösung einer einstufigen oder mehrstufigen Dialyse unterworfen wird, dann durch Einwirkung einer wässrigen Thrombinlösung auf die Fibrinogenlösung ein flexibles Fibrinvlies gebildet und dieses anschliessend einer Gefriertrocknung unterworfen wird.

[0009] Durch die einstufige oder mehrstufige Dialyse der Fibrinogenlösung wird deren Zusammensetzung entscheidend geändert und die in ihr üblicherweise enthaltenen Konzentrationen an Salzen und Aminosäuren erheblich vermindert. Es wird angenommen, dass dies die entscheidende Voraussetzung zur Herstellung eines flexiblen Fibrinvlieses ist. Die Dialyse der Fibrinogenlösung kann auf verschiedene Weise durchgeführt werden. Bei einer einstufigen Lösung wird die Fibrinogenlösung in einem Dialysebad behandelt, das gleichzeitig einen organischen Komplexbildner und physiologisch verträgliche anorganische Salze enthält. Die einstufige Dialyse kann allerdings auch mit einem Dialysebad durchgeführt werden, das ausschliesslich organische Komplexbildner enthält. Dann wird nach Beendigung der Dialyse das physiologisch verträgliche anorganische Salz, in der Regel NaCl, der Fibrinogenlösung in einer Menge von 0,05 bis 0,5 Gewichtsprozent zugesetzt.

[0010] Bei der Dialyse werden als organische Komplexbildner vor allem Alkalisalze der Ethylendiamintetraessigsäure, der Oxalsäure oder der Zitronensäure zugesetzt. Die Konzentration des organischen Komplexbildners im Dialysebad beträgt im allgemeinen 1 bis 20 mM, vorzugsweise 1 bis 5 mM.

[0011] Es ist jedoch auch möglich, die Dialyse zweistufig durchzuführen. Dabei wird im ersten Dialyseschritt die Fibrinogenlösung mit einer wässrigen Lösung eines der vorstehend genannten Komplexsalze dialysiert und anschliessend in einem zweiten Dialysebad die Dialyse mit einer NaCl-Lösung oder der Lösung eines anderen physiologisch verträglichen anorganischen Salzes durchgeführt.

[0012] Das somit von dialysierbaren Begleitstoffen befreite Fibrinogen, das auch noch den in Fibrinkleber-Präparaten üblichen Zusatz von Faktor XIII enthalten kann, ist ein hervorragend geeigneter Ausgangsstoff für die Herstellung eines flexiblen Fibrinvlieses. Dieses wird durch Vermischen der dialysierten Fibrinogenlösung mit einer wässrigen Lösung aus Thrombin und Kalziumchlorid hergestellt. Dabei ist das wasserlösliche Kalziumsalz in der Regel in einer Menge von 0,5 bis 40 mM anwesend. Im allgemeinen wird zur Herstellung des Fibrinvlieses das Fibrinogen in einer Menge von 10 bis 25 g/l und das Thrombin in einer Menge von bis zu 100 I.E./ml eingesetzt. Die Herstellung des Fibrinvlieses geschieht bei einer Temperatur zwischen 0 und 37°C.

[0013] Zur Herstellung des Fibrinvlieses kann die Thrombin/Kalziumchloridlösung der Fibrinogenlösung zugemischt werden, jedoch ist es viel vorteilhafter, auf die in einer flachen Schale vorgelegte Fibrinogenlösung die Thrombin/Kalziumchloridlösung aufzusprühen. Zur Herstellung eines mehrere Meter breiten Fibrinvlieses wird auf die in einer entsprechend breiten Flüssigkeitswanne enthaltene Fibrinogenlösung die Thrombin/Kalziumchloridlösung aus in Reihen angeordneten Sprühhöpfen aufgesprüht, die sich gleichmässig über die Fibrinogenlösung hinwegbewegen. Nach einer zur Ausbildung des Fibrinvlieses ausreichenden Reaktionszeit wird es anschliessend einer Trocknung, vorzugsweise Gefriertrocknung unterworfen.

[0014] Die Gefriertrocknung wird vorzugsweise in folgender Weise durchgeführt:

[0015] Das Fibrinvlies wird zwei Stunden bei -28°C eingefroren und anschliessend zwölf Stunden im Vakuum bei derselben Temperatur getrocknet. Dann folgen zwei Trocknungsschritte bei -10°C und +20°C für jeweils 16 bzw. 8 Stunden ebenfalls im Vakuum.

[0016] Eine besonders vorteilhafte erfindungsgemässe Wundauflage auf Fibrinbasis lässt sich herstellen, wenn man das Fibrinvlies mit einem biologisch abbaubaren Trägermaterial kombiniert. Als hierfür geeignetes Trägermaterial kommen vor allem natürliches oder chemisch modifiziertes Collagen, Keratin, Gelatine, Kohlenhydrate oder Zellulosederivate in Frage. Das Trägermaterial kann aber auch aus einem synthetischen, biologisch abbaubaren Polymeren bestehen. Geeignet sind u.a. Polyhydroxycarbonsäuren, Polyester, Polycyanoacrylate, Polyaminosäuren, Polyalkohole sowie Silikone. Diese Trägermaterialien können vorzugsweise als Vliesstoff oder als Gewebe eingesetzt werden. Besonders geeignet sind z.B. das im Handel befindliche Vlies Ethisorb® Patch Typ 6 der Firma Ethicon und das Collagenvlies Surgicoll der Firma Medical Biomaterial Products. Beim Ethisorb® Patch Typ 6 der Firma Ethicon handelt es sich um ein synthetisches, resorbierbares Vlies aus Polyglactin 910 (Vicryl®) und Poly-p-dioxanon (PDS). Polyglactin 910 ist ein Copolymer aus Glycolid und Lactid. Diese Vliese oder andere abbaubare Trägermaterialien lassen sich mit dem Fibrinvlies am besten während dessen Herstellung beschichten. Dabei geht man so vor, dass die Bildung des Fibrinvlieses in Gegenwart des Trägermaterials erfolgt. Dazu wird das Trägermaterial in die in einer flachen Schale enthaltene Fibrinogenlösung eingelegt, bis sie völlig mit der Flüssigkeit überdeckt ist. Dann wird eine Thrombin/Kalziumchloridlösung aufgesprüht, wodurch sich ein Fibrinvlies bildet, das sich auf dem Trägermaterial ablagernd und auf ihm fest haftet. Dabei entsteht ein zweischichtiges Vlies mit hoher Flexibilität, das sich ohne Deformation der Beschichtungen biegen lässt. Die Herstellung einer derartigen mehrschichtigen Wundauflage auf Fibrinbasis hat den Vorteil einer Verbesserung des hämostatischen Effektes bei stark blutenden Wunden. Die Flexibilität des Trägermaterials wird dabei durch die Fibrinvliesauflage nicht beeinträchtigt, da das Fibrinvlies sehr flexibel ist, wenn es nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellt worden ist.

[0017] Das erfindungsgemässe Fibrinvlies kann in seinem therapeutischen Wert noch verbessert werden, wenn ihm

di Wundheilung fördernd biologische, pflanzliche oder synthetische Wirkstoff wie Immunglobuline, Chemotherapeutika oder Antibiotika zugesetzt werden. Es ist zweckmässig, diese Substanzen schon der Fibrinogenlösung zuzusetzen, damit sie in dem durch den Thrombinzusatz entstehenden Fibrinvlies integriert sind. Diese Substanzen können allerdings auch auf das fertige Fibrinvlies durch Aufsprühen aufgetragen werden.

[0018] Ein bemerkenswerter Verbesserung des erfindungsgemässen Fibrinvlieses bezüglich ihrer Reissfestigkeit und Elastizität lässt sich durch Zugabe von Glycerin zu der Fibrinogenlösung erreichen. Gibt man der Fibrinogenlösung vor der Fibrinbildung Glycerin in einer prozentualen Menge zwischen 0,2 und 1,0 Volumenprozent (v/v) zu, dann erhält man eine Fibrinwundauflage, die 10 bis 80 Gew.% Glycerin pro Fibrinmenge, vorzugsweise 20 bis 50 Gewichtsprozent Glycerin pro Fibrinmenge enthält. Die Reisskraft und Elastizität des so durch den Glycerinzusatz modifizierten Fibrinvlieses ist so erheblich, dass das Fibrinvlies eine gummiartige Konsistenz erhält. Der Glycerinzusatz hat darüber hinaus auch den Vorteil, dass er keine chemische Reaktion mit den Gerinnungsfaktoren eingeht. Im Gegensatz dazu kann bei Wundaufgaben auf Kollagenbasis eine Erhöhung der biomechanischen Stabilität durch chemische Quervernetzungen erreicht werden, was jedoch eine Ausbildung von potentiellen Neoantigenen und somit schlechterer Bioverträglichkeit zur Folge haben kann.

[0019] Die erfindungsgemässen Wundaufgaben auf Fibrinbasis lassen sich zur gewünschten Grösse zuschneiden, zusammenrollen und wieder aufrollen. Auf diese Weise sind sie auch in der minimal-invasiven Chirurgie sehr gut einsetzbar.

[0020] Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert:

Beispiel 1:

[0021] Fibrinogen (Berioplast®) wurde in Wasser aufgenommen und in 0,02 M Natriumzitrat dialysiert. Anschliessend erfolgte eine Dialyse in 0,05% NaCl. Das Dialysat wurde mit 15% Glycerin versetzt und in vorgegebene Metallwannen gegossen. Anschliessend wurde auf das Gemisch eine Thrombinlösung aufgesprüht und dann die Mischung bei Raumtemperatur 30 bis 60 Minuten inkubiert. Das entstandene Fibringerinnsel wird bei -28°C eingefroren und in folgender Weise gefriergetrocknet: Zunächst wird das Fibrinvlies 12 Stunden bei -28°C eingefroren und anschließend 12 Stunden im Vakuum bei derselben Temperatur getrocknet. Dann folgen zwei Trocknungsschritte bei -10°C für 16 Stunden und bei +25°C für 8 Stunden, wobei ein Vakuum von $1,35 \times 10^{-1}$ mbar angelegt wird.

Beispiel 2:

[0022] Fibrinogen (Berioplast®) wurde in Wasser aufgenommen und in 2 mM Natriumzitrat dialysiert. Anschliessend erfolgte eine Dialyse in 0,05% Natriumchlorid. Das Dialysat wurde dann wie im Beispiel 1 weiterverarbeitet und nach Inkubation mit Thrombinlösung und anschliessender Gefrier Trocknung ein flexibles Fibrinvlies erhalten.

Beispiel 3:

[0023] Fibrinogen (Berioplast®) wurde in Wasser aufgenommen und in 2 mM Natriumzitrat dialysiert. Anschliessend wurde eine Dialyse in 0,1% Natriumchlorid durchgeführt. Danach wurde durch Aufsprühen einer Thrombinlösung, Inkubation bis zu 60 Minuten und anschliessender Gefrier Trocknung ein flexibles Fibrinvlies erhalten.

Beispiel 4:

[0024] Fibrinogen (Berioplast®) wurde in Wasser aufgenommen und in einer 2mM Natriumzitratlösung dialysiert. Danach wurde so viel von einer 10%-igen Natriumchloridlösung zugesetzt, bis die Fibrinogenlösung 0,05% Natriumchlorid enthielt. Dann wurde die weitere Herstellung des Fibrinvlieses entsprechend den vorstehenden Beispielen durchgeführt.

Beispiel 5:

[0025] Fibrinogen (Berioplast®) wurde in Wasser aufgenommen und in 2 mM Natriumzitrat und 0,05 bis 0,07% Natriumchlorid dialysiert. Aus dieser Fibrinogenlösung wurde durch Thrombinzusatz und anschliessende Gefrier Trocknung das erfindungsgemässe Fibrinvlies wie in den vorstehenden Beispielen beschrieben hergestellt.

Beispiel 6:

[0026] Zur Herstellung des Fibrinvlieses wurden der Fibrinogenlösung vor der Fibrinbildung unterschiedliche Mengen an Glycerin in Prozent (v/v) zugesetzt und anschliessend die Reisskraft und die Elastizität der Vliese im trockenen und

nassen Zustand gemessen. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben:

Tabelle

Zusatz an Glycerin in % (v/v)	Reisskraft (N)		Elastizität (mm)	
	Vliese trocken	Vliese nass	Vliese trocken	Vliese nass
0	1.5	0.6	3.6	28.1
0.2	2.0	0.5	11.8	33.9
0.4	1.8	1.1	16.1	36.4
0.8	2.3	1.5	25.7	48.7

[0027] Die Werte der Tabelle zeigen, dass der Zusatz von Glycerin konzentrationsabhängig die mechanische Stabilität und Dehnbarkeit der Fibrinvliese erhöht. Diese Fibrinvliese eignen sich zur Anwendung in der Chirurgie an inneren Organen und bieten Einsatzmöglichkeiten in der Endoskopie.

Beispiel 7:

[0028] Fibrinogen (Beriplast®) wurde in Wasser aufgenommen und in 2 mM Natriumzitat dialysiert. Anschließend erfolgte eine Dialyse in 0,07% NaCl. Das Dialysat wurde mit 15% Glycerin versetzt. In eine 5 x 5 cm Metallwanne wird das Vlies Ethisorb® Patch Typ 6 (Ethicon GmbH) auf dem Wannenboden angeheftet, worauf das Dialysat gegossen und die Fibrinbildung durch das Aufsprühen von Thrombin induziert wurde. Nach der Gefriertrocknung resultierte ein biegsames, zweischichtiges Vlies, bei dem beide Schichten gut aneinander hafteten.

Patentansprüche

1. Flexible Wundauflage auf Fibrinbasis, dadurch gekennzeichnet, dass die Wundauflage ein Fibrinvlies enthält, das aus einem von dialysierbaren Bestandteilen weitgehend oder vollständig befreiten Fibrinogen hergestellt ist.
2. Flexible Wundauflagen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Fibrinvlies mit einem biologisch abbaubaren Trägermaterial fest verbunden ist.
3. Flexible Wundauflage nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Fibrinvlies 10 bis 80 Gew.-% Glycerin pro Fibrinmenge enthält.
4. Verfahren zur Herstellung einer flexiblen Wundauflage auf Fibrinbasis, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Fibrinogenlösung einer einstufigen oder mehrstufigen Dialyse unterwirft, dann durch Einwirkung einer wässrigen Thrombinlösung auf die Fibrinogenlösung ein flexibles Fibrinvlies bildet und dieses anschließend einer Gefriertrocknung unterwirft.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Bildung des Fibrinvlieses in Gegenwart eines biologisch abbaubaren Trägermaterials erfolgt, auf dem sich das Fibrinvlies als festhaftende Schicht niederschlägt.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das bioabbaubare Trägermaterial aus natürlichen oder chemisch modifiziertem Collagen, Keratin, Gelatine, Kohlenhydraten oder Zellulosederivaten besteht.
7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das bioabbaubare Trägermaterial aus einem Polymer aus der Gruppe der Polyhydroxycarbonsäuren, der Polyester, der Polycyanoacrylate, der Polyaminosäuren, der Polyalkohole oder der Silikone besteht.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Fibrinogenlösung auch noch den Faktor XIII enthält.
9. Verfahren nach den Ansprüchen 4 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man die Fibrinogenlösung einstufig mit einer einen Komplexbildner und in physiologisch verträgliches anorganisches Salz enthaltenden Lösung dialysiert.

10. Verfahren nach den Ansprüchen 4 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man die Fibrinogenlösung einstufig mit einer komplexbildner enthaltenden Lösung dialysiert und anschließend der Fibrinogenlösung ein physiologisch verträgliches anorganisches Salz zusetzt.
- 5 11. Verfahren nach den Ansprüchen 4 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man die Dialyse zweistufig durchführt, wobei die Fibrinogenlösung zunächst mit einer Lösung eines physiologisch verträglichen anorganischen Salzes dialysiert wird.
- 10 12. Verfahren nach den Ansprüchen 4 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass als Komplexbildner eine wässrige Lösung eines Alkalisalzes der Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), der Oxalsäure oder der Zitronensäure zur Dialyse der Fibrinogenlösung eingesetzt wird.
- 15 13. Verfahren nach den Ansprüchen 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des Komplexbildners im Dialysebad 1 bis 20 mM, vorzugsweise 1 bis 5 mM beträgt.
- 20 14. Verfahren nach den Ansprüchen 9 und 11, dadurch gekennzeichnet, dass das physiologisch verträgliche anorganische Salz im Dialysebad in einer Menge von bis zu 0,5 Gewichtsprozent eingesetzt wird.
- 25 15. Verfahren nach den Ansprüchen 9, 10, 11 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass als physiologisch verträgliches anorganisches Salz NaCl eingesetzt wird.
- 30 16. Verfahren nach den Ansprüchen 4 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Thrombinlösung ein wasserlösliches Kalziumsalz zugesetzt wird.
- 35 17. Verfahren nach dem Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass das wasserlösliche Kalziumsalz in einer Menge von 0,5 bis 40 mM zugesetzt wird.
- 40 18. Verfahren nach den Ansprüchen 4 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Fibrinogen in einer Menge von 10 bis 25 g/l und das Thrombin in einer Menge von weniger als 1000 I.E./ml eingesetzt wird.
- 45 19. Verfahren nach den Ansprüchen 4 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass dem Fibrinvlies die Wundheilung fördernde Wirkstoffe zugesetzt werden.
- 50 20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass bei der Herstellung des Fibrinvlieses dem Fibrinogen Glycerin in einer Menge von 0,2 bis 0,1 Volumenprozent zugesetzt wird.
- 55 21. Flexible Wundauflage auf Fibrinbasis, dadurch gekennzeichnet, dass sie nach den Ansprüchen 4 bis 20 erhältlich ist.
22. Verwendung einer Wundauflage nach den Ansprüchen 1 bis 3 und 21 zur Hämostase innerer und äußerer Wunden.
23. Verwendung einer Wundauflage nach den Ansprüchen 1 bis 3 und 21 als Trägermaterial für die Wundheilung fördernde Wirkstoffe.